

## FICHA TÉCNICA

### 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Donabel 2 mg/0,03 mg comprimidos recubiertos con película EFG

### 2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido recubierto con película contiene 2 mg de dienogest y 0,03 mg de etinilestradiol.

#### Excipientes con efecto conocido

Lactosa monohidrato (54,6 mg), glucosa (0,085 mg) y lecitina de soja (0,031 mg).

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

#### **Composición cualitativa y cuantitativa**

Cada comprimido recubierto con película contiene 2 mg de dienogest y 0,03 mg de etinilestradiol.

#### Excipiente(s) con efecto conocido

### 3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido recubierto con película.

Comprimidos recubiertos con película de color blanco o casi blanco, redondos, biconvexos.

### 4. DATOS CLÍNICOS

#### 4.1. Indicaciones terapéuticas

- Anticoncepción oral.
- Tratamiento del acné moderado tras el fracaso de tratamientos tópicos adecuados o tratamiento antibiótico oral en mujeres que deciden utilizar un anticonceptivo oral.

La decisión de prescribir Donabel debe tener en cuenta los factores de riesgo actuales de cada mujer en particular, concretamente los de tromboembolismo venoso (TEV), y cómo se compara el riesgo de TEV con Donabel con el de otros anticonceptivos hormonales combinados (AHCs) (ver secciones 4.3 y 4.4).

#### 4.2. Posología y forma de administración

##### Forma de administración

Vía oral.

##### Posología

Si se realiza un uso adecuado de los anticonceptivos orales combinados, el fallo es de aproximadamente un 1% al año. Si el comprimido se olvida o se toma incorrectamente, la frecuencia de fallo puede aumentar.

##### **Como tomar Donabel**

Los comprimidos deben tomarse diariamente a la misma hora, con algo de líquido si fuera necesario. Se tomará un comprimido al día durante 21 días consecutivos. La toma de comprimidos del siguiente blíster comienza después de un intervalo de 7 días sin comprimidos, durante el que suele producirse un sangrado

por privación. Este suele iniciarse 2-3 días después de haber tomado el último comprimido y puede que no haya terminado antes de empezar el siguiente blíster.

La mejoría evidente del acné suele tardar al menos tres meses y se han notificado mejorías posteriores tras seis meses de tratamiento. Se debe evaluar a las mujeres de 3 a 6 meses después del inicio del tratamiento y periódicamente a partir de entonces para revisar la necesidad de continuar con el mismo.

Se aconseja el uso a largo plazo, respetando los principios aplicables a la indicación de la anticoncepción.

### **Cómo iniciar Donabel**

*Sin tratamiento anticonceptivo hormonal previo (en el último mes)*

Se debe comenzar a tomar el primer día del periodo menstrual (esto es, el primer día de la menstruación). También se puede comenzar a tomar entre los días 2 y 5 día de la menstruación, pero en este caso se deben utilizar un método anticonceptivo de barrera adicional durante los primeros siete días de administración.

*Cambio de otro anticonceptivo hormonal combinado (anticonceptivo oral combinado/AOC, anillo vaginal, parche transdérmico)*

Donabel debe comenzar a tomarse preferiblemente el día siguiente a la toma del último comprimido activo del AOC anterior, pero a más tardar el día después del intervalo habitual libre de comprimidos o de la toma de comprimidos placebo del AOC anterior. En el caso de un anillo vaginal o parche transdérmico, la mujer debe comenzar a tomar Donabel preferiblemente el día de la extracción y, a más tardar, el día en que deben volver a ponérselo.

*Cambio a partir de un producto con sólo progestágeno (anticonceptivos orales, inyección, implante) o un sistema intrauterino de liberación de sólo progestágeno (SIU)*

La mujer puede hacer el cambio cualquier día de los comprimidos de sólo progestágeno (de un implante o SIU el día de su extracción, de un inyectable cuando corresponda la siguiente inyección), pero en todos estos casos es aconsejable el uso adicional de un método anticonceptivo de barrera durante los primeros 7 días de toma de los comprimidos.

*Después de un aborto en el primer trimestre*

La mujer puede comenzar inmediatamente. En este caso, no se necesita ninguna otra medida anticonceptiva adicional.

*Después de un parto o de un aborto en el segundo trimestre*

Para el uso durante el periodo de lactancia, ver sección 4.6.

Se debe aconsejar a la mujer que comience a tomar los comprimidos de 21 a 28 días después del parto o de un aborto en el segundo trimestre. Si empieza más tarde, se debe aconsejar a la mujer que utilice adicionalmente un método anticonceptivo de barrera durante los primeros 7 días. No obstante, si la mujer ya ha mantenido relaciones sexuales, se debe descartar un embarazo, o bien esperar a su primer período menstrual antes de empezar a tomar los comprimidos.

### **Consejos en caso de olvido de comprimidos**

Si se olvida tomar el comprimido **dentro de las 12 horas** siguientes, no son necesarias precauciones adicionales, el comprimido debe tomarse tan pronto como sea posible y continuar según el horario habitual. Si se olvida tomar el comprimido durante **más de 12 horas**, la protección anticonceptiva puede reducirse. En este caso deben aplicarse las siguientes normas:

1. La toma de los comprimidos no se debe interrumpir durante más de 7 días.
2. Para una adecuada inhibición del eje hipotálamo-hipófisis-ovario los comprimidos se deben tomar durante 7 días sin interrupción.

Según esto, en la práctica diaria se pueden dar los siguientes consejos:

*Primera semana*

La mujer debe tomar el último comprimido olvidado tan pronto como se acuerde, incluso si esto significa tomar dos comprimidos el mismo día y luego seguir tomando los comprimidos a la hora habitual. Se deben emplear precauciones anticonceptivas adicionales (por ejemplo, preservativo) durante los 7 días siguientes. Sin embargo, si en los últimos 7 días ha mantenido relaciones sexuales, no se puede descartar la posibilidad de embarazo. El riesgo de quedar embarazada es proporcional al número de comprimidos olvidados y aumenta al aproximarse al periodo de descanso.

#### *Segunda semana*

La mujer debe tomar el último comprimido olvidado tan pronto como se acuerde, incluso si esto significa tomar dos comprimidos el mismo día y luego seguir tomando los comprimidos a la hora habitual. Si ha tomado los comprimidos con regularidad en los últimos 7 días, no hay necesidad de tomar precauciones anticonceptivas adicionales. Sin embargo, si ha olvidado tomar más de un comprimido o no ha tomado los comprimidos con regularidad, se deben tomar precauciones anticonceptivas adicionales durante los 7 días siguientes.

#### *Tercera semana*

El riesgo de reducción de la protección anticonceptiva es inminente por la cercanía al periodo de descanso. Sin embargo, puede evitarse el riesgo de reducción de la protección anticonceptiva ajustando la toma de comprimidos. Siguiendo una de las dos opciones indicadas a continuación, no es necesario tomar precauciones anticonceptivas adicionales, siempre que se hayan tomado los comprimidos con regularidad durante los 7 días anteriores. En caso contrario, debe seguirse la primera de las dos opciones y utilizar precauciones anticonceptivas adicionales durante los 7 días siguientes.

1. La mujer debe tomar el último comprimido olvidado tan pronto como se acuerde, incluso si esto significa tomar dos comprimidos el mismo día y luego seguir tomando los comprimidos a la hora habitual. El siguiente blíster debe empezarse tan pronto como termine el actual, es decir, sin periodo de descanso entre los envases. No es probable que la mujer tenga un sangrado por privación hasta que termine el segundo blíster, pero podría presentar manchado o hemorragia intermenstrual mientras toma los comprimidos.
2. La segunda posibilidad es no seguir tomando los comprimidos del blíster actual, manteniendo un periodo de descanso de siete días (incluyendo los días que olvidó tomar los comprimidos), y a continuación empezar un nuevo blíster.

Si se han olvidado varios comprimidos del actual envase y no hay sangrado por privación durante el periodo de descanso no puede excluirse la posibilidad de un embarazo.

#### **Trastornos gastrointestinales**

En caso de trastornos gastrointestinales graves (p. ej., vómitos y diarrea), la absorción puede no ser completa y se deben tomar medidas anticonceptivas adicionales.

Si se producen vómitos durante las 3-4 horas siguientes a la toma del comprimido, deben seguirse las indicaciones relativas al olvido de comprimidos de la sección 4.2 Consejos en caso de olvido de comprimidos. Si la mujer no quiere cambiar su esquema habitual de toma de comprimidos, debe tomar los comprimidos adicionales que necesite de otro blíster.

#### **Retraso o modificación del periodo por privación**

Para retrasar la hemorragia después de terminar el envase anterior, la toma de Donabel debe continuar sin periodo de descanso. Durante la toma de los comprimidos del segundo envase la mujer podría experimentar manchado o hemorragia intermenstrual. Tras finalizar el segundo envase tienen que transcurrir 7 días de descanso y a continuación puede comenzar la toma de Donabel.

Si desea cambiar el día de inicio de su menstruación a otro día de la semana, se puede acortar el periodo de descanso, según sea necesario. Sin embargo, cuanto más corto sea el periodo de descanso, mayor será la probabilidad de manchado o hemorragia intermenstrual durante la toma del segundo blíster (como ocurre cuando se retrasa el ciclo menstrual).

#### **Información adicional para poblaciones de pacientes especiales**

#### *Población pediátrica*

Donabel solamente está indicado después de la menarquía.

#### *Pacientes de edad avanzada*

No procede. Donabel no está indicado después de la menopausia.

#### *Insuficiencia hepática*

Donabel está contraindicado en mujeres con trastornos hepáticos graves (ver sección 4.3 “Contraindicaciones”).

#### *Insuficiencia renal*

Donabel no se ha investigado en pacientes con insuficiencia renal. Los datos disponibles no sugieren un cambio de tratamiento en esta población de pacientes.

#### Forma de administración

### **4.3. Contraindicaciones**

El uso de anticonceptivos orales combinados está contraindicado en caso de que exista alguna de las siguientes enfermedades y condiciones. En caso de que alguna de ellas aparezca por primera vez mientras está tomando anticonceptivos orales combinados, debe detenerse inmediatamente la toma de los mismos:

- Presencia o riesgo de tromboembolismo venoso (TEV).
  - Tromboembolismo venoso: TEV actual (con anticoagulantes) o antecedentes del mismo (p. ej., trombosis venosa profunda (TVP) o embolia pulmonar (EP)).
  - Predisposición hereditaria o adquirida conocida al tromboembolismo venoso, tal como resistencia a la PCA (incluyendo el factor V Leiden), deficiencia de antitrombina III, deficiencia de proteína C, deficiencia de proteína S.
  - Cirugía mayor con inmovilización prolongada (ver sección 4.4).
  - Riesgo elevado de tromboembolismo venoso debido a la presencia de varios factores de riesgo (ver sección 4.4).
- Presencia o riesgo de tromboembolismo arterial (TEA).
  - Tromboembolismo arterial: tromboembolismo arterial actual, antecedentes del mismo (p. ej. infarto de miocardio) o afección prodrómica (p. ej. angina de pecho).
  - Enfermedad cerebrovascular: ictus actual, antecedentes de ictus o afección prodrómica (p. ej. accidente isquémico transitorio, AIT).
  - Predisposición hereditaria o adquirida conocida al tromboembolismo arterial, tal como hiperhomocisteinemia y anticuerpos antifosfolípidos (anticuerpos anticardiolipina, anticoagulante del lupus).
  - Antecedentes de migraña con síntomas neurológicos focales.
  - Riesgo elevado de tromboembolismo arterial debido a múltiples factores de riesgo (ver sección 4.4) o a la presencia de un factor de riesgo grave como:
    - diabetes mellitus con síntomas vasculares
    - hipertensión grave
    - dislipoproteinemia intensa
- Presencia o antecedentes de enfermedad hepática grave, mientras las pruebas de función hepática no se hayan normalizado.
- Presencia o antecedentes de tumores hepáticos (benignos o malignos).

- Presencia o sospecha de tumores malignos dependientes de esteroides sexuales (p. ej., de los órganos genitales o de las mamas).
- Sangrado vaginal no diagnosticado.
- Embarazo o sospecha de embarazo.
- Hipersensibilidad a los principios activos o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1;

Donabel está contraindicado para su uso concomitante con medicamentos que contienen ombitasvir/paritaprevir/ritonavir y dasabuvir, medicamentos que contienen glecaprevir/pibrentasvir o sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir (ver sección 4.5).

#### 4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

##### Advertencias

Si alguna de las afecciones o factores de riesgo que se mencionan a continuación está presente, se debe comentar con la mujer la idoneidad de Donabel.

Si alguna de estas afecciones o de estos factores de riesgo se agrava o aparece por primera vez, se debe aconsejar a la mujer que consulte con su médico para determinar si se debe interrumpir el uso de Donabel.

- Trastornos circulatorios

##### **Riesgo de tromboembolismo venoso (TEV)**

El uso de cualquier anticonceptivo hormonal combinado (AHC) aumenta el riesgo de tromboembolismo venoso (TEV), comparado con la no utilización. **Los medicamentos que contienen levonorgestrel, norgestimato o noretisterona se asocian con el riesgo más bajo de TEV. Otros medicamentos como Donabel pueden tener hasta 1,6 veces este nivel de riesgo. La decisión de utilizar cualquier medicamento diferente del que tiene el menor riesgo de TEV se debe tomar solamente después de comentarlo con la mujer para garantizar que comprende el riesgo de TEV con Donabel 2 mg/0,03 mg comprimidos recubiertos con película, cómo afectan sus actuales factores de riesgo a este riesgo y que su riesgo de TEV es mayor durante el primer año de uso. También existen ciertas evidencias de que el riesgo aumenta cuando se reinicia el AHC después de una interrupción del uso de 4 semanas o más.**

Entre las mujeres que no utilizan un AHC y que no están embarazadas, aproximadamente 2 de cada 10.000 presentarán un TEV en el plazo de un año. No obstante, el riesgo puede ser mucho mayor en cada mujer en particular, en función de sus factores de riesgo subyacentes (ver a continuación).

Los estudios epidemiológicos en mujeres que utilizan anticonceptivos orales combinados a dosis bajas (< 50 microgramos de etinilestradiol) han encontrado que de cada 10.000 mujeres, entre unas 6 a 12 presentarán un TEV en un año.

- Se estima que de cada 10.000 mujeres que utilizan un AHC que contiene levonorgestrel, unas 6<sup>1</sup> presentarán un TEV en un año.
- Se estima<sup>2</sup> que de cada 10.000 mujeres que utilizan un AHC que contiene dienogest y etinilestradiol, unas 8-11 mujeres presentarán un TEV en un año.

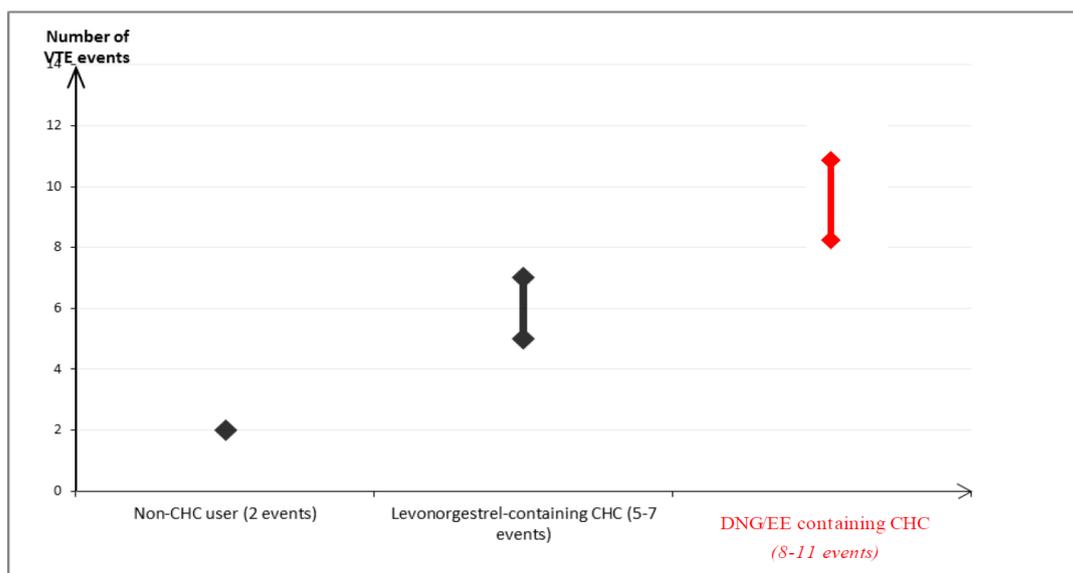
<sup>1</sup> Punto medio del intervalo 5-7 por cada 10.000 mujeres-año (MA), basado en un riesgo relativo para los AHCs que contienen levonorgestrel versus la falta de uso de aproximadamente 2,3 a 3,6.

<sup>2</sup> Los datos de un metaanálisis estiman que el riesgo de TEV en usuarias de Donabel es ligeramente superior en comparación con las usuarias de AOCs que contienen levonorgestrel (relación de riesgo (HR) de 1,57 con un riesgo que oscila entre 1,07 y 2,30).

El número de TEVs por año es inferior al número esperado durante el embarazo o en el período de posparto.

El TEV puede ser mortal en el 1-2 % de los casos.

#### **Número de casos de TEV por cada 10.000 mujeres en un año**



De forma extremadamente rara, se han notificado casos de trombosis en otros vasos sanguíneos, p.ej., en venas y arterias hepáticas, mesentéricas, renales o retinianas, en usuarias de AHC.

### **Factores de riesgo de TEV**

El riesgo de complicaciones tromboembólicas venosas en usuarias de AHC puede aumentar sustancialmente en una mujer con factores de riesgo adicionales, en particular si existen varios factores de riesgo (ver tabla).

Donabel está contraindicado si una mujer tiene varios factores de riesgo que la ponen en una situación de alto riesgo de trombosis venosa (ver sección 4.3). Si una mujer tiene más de un factor de riesgo, es posible que el aumento del riesgo sea mayor que la suma de los factores individuales; en este caso se debe tener en cuenta su riesgo total de TEV. Si se considera que la relación beneficio/riesgo es negativa, no se debe prescribir un AHC (ver sección 4.3).

**Tabla: factores de riesgo de TEV**

<b>Factor de riesgo</b>	<b>Comentario</b>
Obesidad (índice de masa corporal (IMC) superior a 30 kg/m <sup>2</sup> )	El riesgo aumenta de forma sustancial con el aumento del IMC.  Especialmente importante en mujeres con factores de riesgo adicionales.
Inmovilización prolongada, cirugía mayor, cualquier intervención quirúrgica de las piernas o pelvis, neurocirugía o traumatismo importante.	En estas circunstancias es aconsejable interrumpir el uso del comprimido (en caso de intervención quirúrgica programada, al menos con cuatro semanas de antelación) y no reanudarlos hasta dos semanas después de que se recupere completamente la movilidad. Se debe utilizar otro método anticonceptivo para evitar un embarazo involuntario.  Se debe considerar un tratamiento antitrombótico si no se ha interrumpido con antelación la toma de Donabel.
Nota: la inmovilización temporal, incluyendo los viajes en avión >4 horas, también puede ser un factor de riesgo de TEV, en especial en mujeres con otros	

Factor de riesgo	Comentario
factores de riesgo.	
Antecedentes familiares positivos (algún caso de tromboembolismo venoso en un hermano o en un progenitor, especialmente a una edad relativamente temprana, p.ej. antes de los 50 años).	Si se sospecha que existe una predisposición hereditaria, la mujer se debe derivar a un especialista antes de tomar la decisión de usar un AHC.
Otras enfermedades asociadas al TEV.	Cáncer, lupus eritematoso sistémico, síndrome urémico hemolítico, enfermedad intestinal inflamatoria crónica (enfermedad de Crohn o colitis ulcerosa) y anemia de células falciformes.
Aumento de la edad.	En especial por encima de los 35 años.

No existe consenso acerca del posible papel de las venas varicosas y de la tromboflebitis superficial en la aparición o progresión de la trombosis venosa.

Es preciso tener en cuenta el aumento del riesgo de tromboembolismo en el embarazo, y en particular en el período de 6 semanas de puerperio (para obtener información sobre “Fertilidad, embarazo y lactancia”, ver sección 4.6)

### **Síntomas de TEV (trombosis venosa profunda y embolia pulmonar)**

En el caso de que se produzcan síntomas, se debe aconsejar a la mujer que busque asistencia médica urgente y que informe al profesional sanitario de que está tomando un AHC.

Los síntomas de trombosis venosa profunda (TVP) pueden incluir:

- hinchazón unilateral de la pierna y/o pie o a lo largo de una vena de la pierna;
- dolor o sensibilidad en la pierna, que tal vez se advierta sólo al ponerse de pie o al caminar;
- aumento de la temperatura en la pierna afectada; enrojecimiento o decoloración de la piel de la pierna.

Los síntomas de embolia pulmonar (EP) pueden incluir:

- aparición repentina de falta de aliento o respiración rápida injustificadas;
- tos repentina que puede estar asociada a hemoptisis;
- dolor torácico agudo;
- aturdimiento intenso o mareo;
- latidos cardiacos acelerados o irregulares.

Algunos de estos síntomas (p. ej. “falta de aliento”, “tos”) son inespecíficos y se pueden confundir con acontecimientos más frecuentes o menos graves (p. ej. infecciones del tracto respiratorio).

Otros signos de oclusión vascular pueden incluir: dolor repentino, hinchazón y ligera coloración azul de una extremidad.

Si la oclusión se produce en el ojo, los síntomas pueden variar desde visión borrosa indolora, que puede evolucionar hasta pérdida de la visión. A veces la pérdida de la visión se puede producir casi de inmediato.

### **Riesgo de tromboembolismo arterial (TEA)**

Estudios epidemiológicos han asociado el uso de los AHCs con un aumento del riesgo de tromboembolismo arterial (infarto de miocardio) o de accidente cerebrovascular (p. ej. accidente isquémico transitorio, ictus). Los episodios tromboembólicos arteriales pueden ser mortales.

### **Factores de riesgo de TEA**

El riesgo de que se produzcan complicaciones tromboembólicas arteriales o un accidente cerebrovascular en usuarias de AHCs aumenta en mujeres con factores de riesgo (ver tabla). Donabel está contraindicado si una mujer presenta varios factores de riesgo de TEA o uno grave que la ponen en una situación de alto riesgo de trombosis arterial (ver sección 4.3). Si una mujer tiene más de un factor de riesgo, es posible que el aumento del riesgo sea mayor que la suma de los factores individuales; en este caso se debe tener en

cuenta su riesgo total. Si se considera que la relación beneficio/riesgo es negativa, no se debe prescribir un AHC (ver sección 4.3).

**Tabla: factores de riesgo de TEA**

Factores de riesgo	Comentario
Aumento de la edad	En especial por encima de los 35 años
Tabaquismo	Se debe aconsejar a las mujeres que no fumen si desean utilizar AHC. Se debe aconsejar encarecidamente a las mujeres de más de 35 años que continúan fumando que utilicen un método anticonceptivo diferente.
Hipertensión arterial	
Obesidad (índice de masa corporal superior a 30 kg/m <sup>2</sup> )	El riesgo aumenta de forma sustancial con el aumento del IMC.  Especialmente importante en mujeres con factores de riesgo adicionales.
Antecedentes familiares positivos (algún caso de tromboembolismo arterial en un hermano o en un progenitor, especialmente a una edad relativamente temprana, p.ej. menos de 50 años)	Si se sospecha que existe una predisposición hereditaria, la mujer se debe derivar a un especialista ante de tomar la decisión de usar un AHC.
Migraña	Un aumento de la frecuencia o la intensidad de las migrañas durante el uso de AHC (que puede ser prodrómico de un acontecimiento cerebrovascular) puede motivar su interrupción inmediata.
Otras enfermedades asociadas a acontecimientos vasculares adversos	Diabetes mellitus, hiperhomocisteinemia, valvulopatía y fibrilación auricular, dislipoproteinemia y lupus eritematoso sistémico.

### **Síntomas de TEA**

En el caso de que se produzcan síntomas, se debe aconsejar a la mujer que busque asistencia médica urgente y que informe al profesional sanitario de que está tomando un AHC.

Los síntomas de un accidente cerebrovascular pueden incluir:

- entumecimiento o debilidad repentinos de la cara, brazo o pierna, especialmente en un lado del cuerpo,
- dificultad repentina para caminar, mareo, pérdida del equilibrio o de la coordinación,
- confusión repentina, dificultad para hablar o para comprender,
- dificultad repentina de visión en un ojo o en ambos,
- cefalea repentina, intensa o prolongada sin causa conocida,
- pérdida del conocimiento o desmayo, con o sin convulsiones.

Los síntomas temporales sugieren que el episodio es un accidente isquémico transitorio (AIT).

Los síntomas de infarto de miocardio (IM) pueden incluir:

- dolor, molestias, presión, pesadez, sensación de opresión o plenitud del tórax, brazo o debajo del esternón;
- malestar que irradia a la espalda, la mandíbula, la garganta, el brazo o el estómago;
- sensación de plenitud, indigestión o ahogo;
- sudoración, náuseas, vómitos o mareo;
- debilidad extrema, ansiedad o falta de aliento;
- latidos cardíacos acelerados o irregulares.

### **Tumores**

El factor de riesgo más importante para el cáncer cervical es una infección persistente por VPH (virus del papiloma humano). En algunos estudios epidemiológicos se ha informado de un aumento del riesgo de cáncer de cérvix en usuarias de AHC durante periodos prolongados, pero sigue existiendo controversia de hasta qué punto este hallazgo es atribuible a los efectos de confusión de otros factores identificados, como el cribado cervical y el comportamiento sexual, incluido el uso de anticonceptivos de barrera.

En un metaanálisis de 54 estudios epidemiológicos se comprobó un ligero aumento del riesgo relativo (RR = 1,24) de que se diagnostique cáncer de mama en mujeres que están tomando actualmente AHC. El exceso de riesgo vuelve gradualmente al riesgo asociado a la edad, durante los 10 años posteriores a la interrupción del uso de AHC. Como el cáncer de mama es raro en mujeres menores de 40 años, el exceso en el número de diagnósticos de cáncer de mama en mujeres que toman actualmente o tomaron recientemente AHC es pequeño comparado con el riesgo global de cáncer de mama. Estos estudios no aportan pruebas de una relación causal. El patrón de aumento del riesgo observado puede deberse a un diagnóstico más precoz del cáncer de mama en usuarias de AHC, a los efectos biológicos de los AHC o a la combinación de ambos. Los cánceres de mama diagnosticados en usuarias de AHC en algún momento suelen estar menos avanzados desde el punto de vista clínico que los diagnosticados en quienes nunca los han utilizado.

En raras ocasiones, se han notificado tumores hepáticos benignos, y más raramente aún tumores hepáticos malignos en usuarias de AOC. En casos aislados, estos tumores han provocado hemorragias intraabdominales potencialmente mortales. En mujeres que toman AHC debe tenerse en cuenta la posibilidad de un tumor hepático en el diagnóstico diferencial cuando se produzcan dolor intenso en la parte superior del abdomen, hepatomegalia o signos de hemorragia intraabdominal.

Los tumores malignos pueden ser potencialmente mortales

#### **Otras situaciones**

Las mujeres con hipertrigliceridemia o con antecedentes familiares de padecerla pueden tener un mayor riesgo de pancreatitis cuando toman AHC.

Aunque se han informado de incrementos leves en la presión sanguínea de muchas mujeres que toman AHCs, los aumentos clínicamente significativos son raros. No obstante, si durante el uso de un AHC aparece una presión sanguínea elevada de forma continua, el médico debe considerar la interrupción del AHC y del tratamiento de la hipertensión. Si se considera adecuado, la utilización del AHC se puede reanudar cuando se alcancen valores normotensivos con el tratamiento antihipertensivo.

Se ha informado de que las siguientes patologías pueden aparecer o agravarse tanto durante el embarazo como mientras se toman AHCs, pero la evidencia de que exista una relación con la utilización de AHC no es concluyente: ictericia y/o prurito relacionado con colestasis; colelitiasis; porfiria; lupus eritematoso sistémico; síndrome hemolítico urémico; corea de Sydenham; herpes gestacional; pérdida de audición debida a otosclerosis.

Los estrógenos exógenos puede inducir o exacerbar los síntomas de angioedema hereditario y adquirido.

Las alteraciones agudas o crónicas de la función hepática pueden obligar a suspender la utilización de AHC hasta que los marcadores de la función hepática vuelvan a la normalidad. La recurrencia de ictericia colestática aparecida previamente durante el embarazo o durante la utilización previa de esteroides sexuales, hace necesario suspender los AHC.

Aunque los AHC pueden tener un efecto sobre la resistencia periférica a la insulina y sobre la tolerancia a la glucosa, no hay evidencia que demuestre que es necesario alterar el régimen terapéutico en diabéticas que utilizan AHC de dosis bajas (< 0,05 mg de etinilestradiol). No obstante, se debe vigilar estrechamente a las mujeres diabéticas.

La enfermedad de Crohn y la colitis ulcerosa pueden estar asociadas con el uso de AHC.

Un estado de ánimo deprimido y depresión son reacciones adversas reconocidas debidas al uso de anticonceptivos hormonales (ver sección 4.8). La depresión puede ser grave y es un factor de riesgo reconocido asociado al comportamiento suicida y al suicidio. Se debe indicar a las mujeres que se pongan en contacto con su médico en caso de experimentar cambios en el estado de ánimo y síntomas depresivos, incluso si aparecen poco después de iniciar el tratamiento.

El cloasma puede aparecer ocasionalmente, especialmente en mujeres con antecedentes de cloasma gravídico. Las mujeres con tendencia al cloasma deben evitar exponerse a la radiación solar o ultravioleta mientras toman AHC.

### **Exploración/consulta médica**

Antes de iniciar o reanudar el tratamiento con Donabel, se debe realizar una anamnesis completa (incluidos los antecedentes familiares) y descartarse un posible embarazo. Se debe medir la tensión arterial y realizar una exploración física, guiada por las contraindicaciones (ver sección 4.3) y por las advertencias (ver sección 4.4). Es importante dirigir la atención de la mujer hacia la información sobre la trombosis venosa y arterial, incluido el riesgo de Donabel en comparación con otros AHCs, los síntomas de TEV y TEA, los factores de riesgo conocidos y qué debe hacer en caso de una sospecha de trombosis.

También se debe indicar a la mujer que lea cuidadosamente el prospecto y siga las instrucciones allí descritas. La frecuencia y la naturaleza de las exploraciones deben basarse en las directrices clínicas establecidas y se adaptarán a cada mujer en particular.

Debe advertirse a las mujeres que los anticonceptivos hormonales no protegen frente a la infección por VIH (SIDA) ni frente a otras enfermedades de transmisión sexual.

La mejoría del acné generalmente requiere al menos 3 meses de tratamiento.

### **Disminución de la eficacia**

La eficacia de los anticonceptivos orales combinados puede verse reducida en las siguientes circunstancias: si el paciente no toma los comprimidos regularmente, si existen desordenes gastrointestinales (ver sección 4.2), o debido a la interacción con otros medicamentos (ver sección 4.5).

### **Diminución del control del ciclo**

Con todos los AHCs pueden aparecer sangrados irregulares (manchado o hemorragia intermenstrual), sobre todo durante los primeros meses de uso. Por tanto, sólo será importante evaluar cualquier sangrado irregular después de un periodo de adaptación de aproximadamente tres ciclos.

Si las irregularidades en los sangrados persisten o aparecen después de ciclos previos regulares, se debe pensar entonces en causas no hormonales, y está indicado tomar las medidas diagnósticas adecuadas para excluir un tumor maligno o un embarazo. Estas medidas pueden incluir un legrado.

Es posible que en algunas mujeres no se produzca hemorragia por privación durante el periodo de descanso. Si el AHC se ha tomado según las instrucciones descritas en la sección 4.2, es poco probable que se produzca un embarazo. Sin embargo, si el AHC no se ha tomado de acuerdo con estas instrucciones antes de la primera hemorragia por privación que no se ha producido, o si no se han producido dos hemorragias por privación, se debe descartar un posible embarazo antes de seguir tomando el AHC.

Este medicamento contiene lactosa y glucosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, deficiencia total de lactasa o problemas de absorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

Este medicamento contiene lecitina de soja. No utilice este medicamento, si es alérgico al cacahuete o a la soja.

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por comprimido; esto es, esencialmente “exento de sodio”.

#### 4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Nota: Debe consultarse la información de otros medicamentos prescritos de forma concomitante para identificar posibles interacciones.

##### *Efectos de otros medicamentos sobre Donabel*

Pueden producirse interacciones con medicamentos que inducen las enzimas microsomales que pueden producir un aumento en el aclaramiento de hormonas sexuales y pueden dar lugar a una hemorragia intermenstrual y/o fallo del anticonceptivo.

La inducción enzimática puede observarse a los pocos días del tratamiento. La inducción enzimática máxima se observa normalmente en unas semanas. Una vez interrumpido el tratamiento farmacológico, la inducción enzimática puede mantenerse hasta cuatro semanas.

Las mujeres en tratamiento con medicamentos inductores de las enzimas hepáticas deben utilizar temporalmente un método de barrera u otro método anticonceptivo además del AOC. El método barrera debe utilizarse durante todo el periodo en que se administre el tratamiento farmacológico concomitante y durante 28 días después de su retirada.

Si la administración de alguno de estos medicamentos se extiende más allá del final de los comprimidos activos del envase de AOC, se deben desechar los comprimidos de placebo y comenzar el nuevo envase de AOC directamente.

##### *Sustancias que aumentan el aclaramiento de AOCs (eficacia reducida de los AOCs por inducción enzimática) por ejemplo*

Fenitoína, barbitúricos, primidona, carbamazepina, rifampicina y probablemente también oxcarbazepina, topiramato, felbamato, griseofulvina, y medicamentos que contienen la planta medicinal hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*).

##### *Sustancias con efectos variables en el aclaramiento de los AOCs, por ejemplo*

Cuando se administran concomitantemente con AOCs, muchos inhibidores de la proteasa del VIH/VHC y los inhibidores no nucleósidos de la transcriptasa inversa, así como las combinaciones de ambos, pueden aumentar o disminuir las concentraciones plasmáticas de estrógenos o progestinas. Estos cambios pueden ser clínicamente significativos en algunos casos.

##### *Sustancias que disminuyen el aclaramiento de AOCs (inhibidores enzimáticos)*

Dienogest es un sustrato del citocromo P450 (CYP) 3A4.

Los inhibidores potentes y moderados de CYP3A4, como los antifúngicos azólicos (p. ej. itraconazol, voriconazol y fluconazol), verapamilo, macrólidos (p. ej. claritromicina, eritromicina), diltiazem y zumo de pomelo, pueden aumentar las concentraciones plasmáticas de estrógeno o progestina o ambas.

Se ha observado que dosis de etoricoxib de 60 a 120 mg/día aumentan la concentración plasmática de etinilestradiol de 1,4 a 1,6 veces, respectivamente, especialmente cuando se administra de forma concomitante con anticonceptivos hormonales combinados que contenían 0,035 mg de etinilestradiol.

##### *Influencia de Donabel sobre otros medicamentos*

Los AOC pueden afectar al metabolismo de otros principios activos. Por consiguiente, las concentraciones plasmáticas y tisulares pueden aumentar (p.ej., ciclosporina) o disminuir (p. ej., lamotrigina).

Sin embargo, en base a los estudios *in vitro*, es poco probable que dienogest inhiba las enzimas CYP cuando se utiliza en dosis terapéuticas.

*In vitro*, el etinilestradiol es un inhibidor reversible de CYP2C19, CYP1A1 y CYP1A2 y un inhibidor fuerte de CYP3A4/5, CYP2C8 y CYP2J2. En los ensayos clínicos, la administración de un anticonceptivo hormonal que contiene etinilestradiol no dio lugar o sólo dio lugar a un aumento moderado de las concentraciones plasmáticas de los sustratos de CYP3A4 (p. ej. midazolam), mientras que las concentraciones plasmáticas de los sustratos de CYP1A2 pueden aumentar ligeramente (p. ej. teofilina) o moderadamente (p. ej. melatonina y tizanidina).

### ***Interacciones farmacodinámicas***

Durante los ensayos clínicos con pacientes tratados por infecciones del virus de la hepatitis C (VHC) con medicamentos que contienen ombitasvir/paritaprevir/ritonavir y dasabuvir con o sin ribavirina, se produjeron aumentos en los niveles de transaminasas (ALT) 5 veces superiores al límite superior normal (LSN) con una frecuencia significativamente mayor en mujeres que utilizaban medicamentos que contenían etinilestradiol, como los anticonceptivos hormonales combinados (AHC). Además, también se observaron elevaciones de ALT en pacientes tratadas con glecaprevir/pibrentasvir o sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir, que utilizaban medicamentos que contenían etinilestradiol, como los anticonceptivos hormonales combinados (ver sección 4.3).

Por tanto, las mujeres que tomen Donabel deben cambiar a un método anticonceptivo alternativo (por ejemplo, métodos anticonceptivos con progestágeno solo o métodos no hormonales) antes de iniciar el tratamiento con estos regímenes de fármacos combinados. Donabel puede volver a utilizarse 2 semanas después de la finalización del tratamiento con estos regímenes de fármacos combinados.

### ***Otras formas de interacción***

#### **Pruebas de laboratorio**

El uso de esteroides puede influir en los resultados de algunas pruebas de laboratorio, entre las que se encuentran los parámetros bioquímicos de función hepática, tiroidea, suprarrenal y renal, así como los niveles plasmáticos de proteínas (transportadoras), p. ej., la globulina transportadora de corticoides y las fracciones de lípidos/lipoproteínas, los parámetros del metabolismo de carbohidratos, y los parámetros de la coagulación y la fibrinólisis. Las alteraciones suelen mantenerse dentro del rango normal de laboratorio.

## **4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia**

### **Embarazo**

Donabel no está indicado durante el embarazo. Si se produce un embarazo durante la administración de Donabel, se debe retirar el medicamento inmediatamente. Extensos estudios epidemiológicos no han revelado ni un incremento del riesgo de defectos de nacimiento en niños nacidos de mujeres que utilizaban AHCs antes del embarazo, ni un efecto teratogénico cuando los anticonceptivos hormonales combinados se toman de forma inadvertida durante el embarazo.

Se debe tener en cuenta el aumento de riesgo de TEV durante el período de postparto cuando se reinicia la administración de Donabel (ver sección 4.2 y 4.4).

### **Lactancia**

El uso de anticonceptivos orales combinados durante la lactancia puede dar lugar a una reducción en el volumen de leche producido y a un cambio en su composición. Pequeñas cantidades de esteroides anticonceptivos y/o sus metabolitos pueden excretarse en la leche. Estas cantidades pueden afectar al niño. Por lo tanto, Donabel no debe utilizarse hasta finalizar el periodo de lactancia.

## **4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas**

No se han realizado estudios para evaluar el efecto sobre la capacidad de conducir y utilizar máquinas. No se han observado efectos sobre la capacidad de conducir y utilizar máquinas en usuarias de Donabel.

#### 4.8. Reacciones adversas

Las frecuencias de las reacciones adversas de dienogest/etinilestradiol en estudios clínicos (N = 4.942) se resumen en la siguiente tabla. Dentro de cada grupo de frecuencias, las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad.

La frecuencia de las posibles reacciones adversas se define de acuerdo a la siguiente clasificación:

Muy frecuentes ( $\geq 1/10$ )

Frecuentes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ )

Poco frecuentes ( $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ )

Raras ( $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1.000$ )

Muy raras ( $< 1/10.000$ ), frecuencia no conocida (la frecuencia no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

<b>Clasificación de órganos del sistema</b>	<b>Frecuentes (<math>\geq 1/100</math> a <math>&lt; 1/10</math>)</b>	<b>Poco frecuentes (<math>\geq 1/1.000</math> a <math>&lt; 1/100</math>)</b>	<b>Raras (<math>\geq 1/10.000</math> a <math>&lt; 1/1.000</math>)</b>	<b>Frecuencia no conocida</b>
<b>Infecciones e infestaciones</b>		Vaginitis, vulvovaginitis, candidiasis vaginal o micosis vulvovaginales	Salpingo-ooforitis, infecciones urinarias, cistitis, mastitis, cervicitis, micosis, candidiasis, herpes labial, gripe, bronquitis, sinusitis, infecciones respiratorias de vías altas, infecciones virales	
<b>Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incl. quistes y pólipos)</b>			Leiomioma uterino, lipoma de mama	
<b>Trastornos de la sangre y del sistema linfático</b>			Anemia	
<b>Trastornos del sistema inmunológico</b>			Hipersensibilidad	Exacerbación de los síntomas del angioedema hereditario y adquirido
<b>Trastornos endocrinos</b>			Virilismo	
<b>Trastornos del metabolismo y de la nutrición</b>		Aumento del apetito	Anorexia	

<b>Clasificación de órganos del sistema</b>	<b>Frecuentes (<math>\geq 1/100</math> a <math>&lt; 1/10</math>)</b>	<b>Poco frecuentes (<math>\geq 1/1.000</math> a <math>&lt; 1/100</math>)</b>	<b>Raras (<math>\geq 1/10.000</math> a <math>&lt; 1/1.000</math>)</b>	<b>Frecuencia no conocida</b>
<b>Trastornos psiquiátricos</b>		Estado de ánimo deprimido	Depresión, trastornos mentales, insomnio, alteraciones del sueño, agresividad	Cambios del estado de ánimo, reducción de la libido, aumento de la libido
<b>Trastornos del sistema nervioso</b>	Cefalea	Migraña, mareos	Accidente cerebrovascular isquémico, trastornos cerebrovasculares, distonía	
<b>Trastornos oculares</b>			Sequedad e irritación ocular, oscilopsia, deterioro de la visión	Intolerancia de las lentes de contacto
<b>Trastornos del oído y del laberinto</b>			Pérdida auditiva súbita, acúfenos, vértigo, deterioro de la audición	
<b>Trastornos cardiacos</b>			Trastornos cardiovasculares, taquicardia <sup>1</sup>	
<b>Trastornos vasculares</b>		Hipertensión, hipotensión	“Acontecimientos tromboembólicos venosos y arteriales”*, tromboflebitis, hipertensión diastólica, desregulación ortostática, sofocos, varices, trastornos venosos, dolor en las venas, tromboembolismo venoso (TEV), tromboembolismo arterial (TEA)	
<b>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</b>			Asma, hiperventilación	
<b>Trastornos gastrointestinales</b>		Dolor abdominal <sup>2</sup> , náuseas, vómitos, diarrea	Gastritis, enteritis, dispepsia	

<b>Clasificación de órganos del sistema</b>	<b>Frecuentes (<math>\geq 1/100</math> a <math>&lt; 1/10</math>)</b>	<b>Poco frecuentes (<math>\geq 1/1.000</math> a <math>&lt; 1/100</math>)</b>	<b>Raras (<math>\geq 1/10.000</math> a <math>&lt; 1/1.000</math>)</b>	<b>Frecuencia no conocida</b>
<b>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</b>		Acné, alopecia, erupción <sup>3</sup> y prurito <sup>4</sup>	Dermatitis alérgica, dermatitis atópica/neurodermatitis, eczema, psoriasis, hiperhidrosis, cloasma, trastornos de la pigmentación/hiperpigmentación, seborrea, caspa, hirsutismo, lesiones cutáneas, reacciones cutáneas, piel de naranja, nevus araneo	Urticaria, eritema nudoso, eritema multiforme
<b>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo</b>			Dolor de espalda, molestias osteomusculares, mialgia, dolor en las extremidades	
<b>Trastornos del aparato reproductor y de la mama</b>	Dolor mamario <sup>5</sup>	Hemorragia intermenstrual irregular <sup>6</sup> , sangrado intermenstrual <sup>7</sup> , aumento de tamaño de las mamas <sup>8</sup> , edema mamario, dismenorrea, secreción vagina/genital, quiste ovárico, dolor pélvico <sup>9</sup>	Displasia cervical, quistes de los anejos uterinos, dolor en los anejos uterinos, quistes de la mama, mastopatía fibroquística, dispareunia, galactorrea, trastornos menstruales	Secreción mamaria
<b>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</b>		Cansancio <sup>9</sup>	Dolor torácico, edema periférico, trastornos seudogripales, inflamación, fiebre, irritabilidad	Retención de líquidos
<b>Exploraciones complementarias</b>		Cambios de peso <sup>10</sup>	Aumento de los triglicéridos en sangre, hipercolesterolemia	
<b>Trastornos congénitos, familiares y genéticos</b>			Manifestación de mama accesoria asintomática	

<sup>1</sup> Incluida frecuencia cardíaca aumentada.

<sup>2</sup> Incluido dolor en abdomen alto y bajo, molestias/meteorismo.

<sup>3</sup> Incluida erupción cutánea macular.

<sup>4</sup> Incluido prurito generalizado.

<sup>5</sup> Incluida molestias y dolor en las mamas.

<sup>6</sup> Incluida menorragia, hipomenorrea, oligomenorrea y amenorrea.

<sup>7</sup> Consistente en hemorragia vaginal y metrorragia.

<sup>8</sup> Incluida tumefacción de la mama/tumefacción.

<sup>9</sup> Incluida astenia e indisposición general.

<sup>10</sup> Incluido aumento de peso, pérdida de peso o fluctuación del peso.

\* Frecuencia estimada a partir de estudios epidemiológicos con un grupo de anticonceptivos combinados.

“Acontecimientos tromboembólicos venosos y arteriales” engloban: Oclusión venosa periférica profunda, trombosis y embolia/oclusión vascular pulmonar, trombosis, embolia y ataque cardiaco/infarto de miocardio/infarto cerebral y acontecimiento vascular no especificado como una hemorragia.

### **Descripción de reacciones adversas seleccionadas**

A continuación se enumeran las reacciones adversas con frecuencia muy baja o retraso en la aparición de síntomas relacionados con el grupo de anticonceptivos orales combinados (ver también “Contraindicaciones” y “Advertencias y precauciones especiales de empleo”).

Se ha observado un aumento del riesgo de episodios trombóticos y tromboembólicos arteriales y venosos, entre ellos infarto de miocardio, ictus, accidentes isquémicos transitorios, trombosis venosa y embolia pulmonar, en mujeres que utilizan AHCs, que se comentan con más detalle en la sección 4.4.

#### *Tumores*

- La frecuencia de diagnóstico de cáncer de mama es ligeramente superior entre las usuarias de AHC. Como el cáncer de mama es raro en mujeres de menos de 40 años, el riesgo adicional es pequeño en relación al riesgo global de desarrollar cáncer de mama. La causalidad con el uso de AHC no se conoce.
- Tumores hepáticos (benignos y malignos).

#### *Otras afecciones*

- Mujeres con hipertrigliceridemia (riesgo aumentado de pancreatitis durante el uso de AOC).
- Hipertensión.
- Aparición o deterioro de las condiciones para las que la asociación con el uso de AOCs no es concluyente: ictericia y/o prurito asociado con colestasis, formación de cálculos biliares, porfiria, lupus eritematoso sistémico, síndrome urémico hemolítico, corea de Sydenham, herpes gestacional, pérdida de audición relacionada con otosclerosis.
- Disfunción hepática.
- Cambio en la tolerancia a la glucosa o influencia en la resistencia periférica a la insulina.
- Enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa.
- Cloasma.

#### *Interacciones*

Puede producirse hemorragia intermenstrual y/o fracaso anticonceptivo debido a las interacciones de otros medicamentos (inductores enzimáticos) con los anticonceptivos orales (ver sección 4.5).

#### Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de medicamentos de Uso Humano: <https://www.notificaram.es>.

### **4.9. Sobredosis**

No se han notificado efectos dañinos graves por sobredosis. Se pueden presentar los siguientes síntomas: náuseas, vómitos y hemorragia por privación. Puede aparecer hemorragia por privación en chicas incluso antes de su menarquia si toman accidentalmente este medicamento. No hay antídoto y el tratamiento posterior debe ser sintomático.

## 5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

### 5.1. Propiedades farmacodinámicas

**Grupo farmacoterapéutico:** progestágenos y estrógenos, combinación a dosis fija, dienogest y etinilestradiol; código ATC: G03AA16.

El efecto anticonceptivo de los anticonceptivos orales combinados (AOC) se basa en la interacción combinada de diferentes factores, siendo los más importantes la inhibición de la ovulación y los cambios en la secreción vaginal.

Además de proteger contra el embarazo, los AOC proporcionan otros beneficios que, además de los efectos negativos (ver “Advertencias y precauciones especiales de empleo”, “Reacciones adversas”) pueden ser útiles para decidir si elegir este método anticonceptivo. El ciclo es más regular, la menstruación suele ser menos dolorosa y el sangrado es más débil. Esto puede reducir la aparición de deficiencia de hierro.

El componente progestagénico de Donabel, dienogest, es un progestágeno potente y se considera el único derivado de nortestosterona con actividad antiandrogénica. La evidencia de esta actividad antiandrogénica se ha demostrado en un ensayo clínico con pacientes que padecen acné vulgar inflamatorio.

Dienogest también muestra un perfil lipídico favorable con un aumento en el componente HDL.

Además, se ha demostrado la reducción del riesgo de cáncer de endometrio y ovario. Además, los AOC de dosis alta (0,05 mg de etinilestradiol) reducen la incidencia de quistes ováricos, enfermedades inflamatorias pélvicas, enfermedades benignas de las mamas y embarazos ectópicos. Aún no se ha confirmado si esto se aplica a los AOC de dosis baja.

### 5.2. Propiedades farmacocinéticas

#### Etinilestradiol

##### *Absorción*

Etinilestradiol administrado por vía oral es absorbido rápida y completamente. Tras la administración de Donabel se alcanzan concentraciones plasmáticas máximas de 67 pg/ml a las 1,5-4 horas. Tras la absorción y el “efecto de primer paso”, el etinilestradiol se metaboliza en gran medida, por lo que la biodisponibilidad oral media es de aproximadamente 44%.

##### *Distribución*

El etinilestradiol se une en gran medida, aunque no de forma específica a la albúmina sérica (aproximadamente un 98%) y aumenta los niveles plasmáticos de la globulina fijadora de hormonas esteroideas sexuales (SHBG). El volumen de distribución aparente de etinilestradiol es de aproximadamente 2,8-8,6 l/kg.

##### *Biotransformación*

El etinilestradiol sufre conjugación en la mucosa del intestino delgado y en el hígado. El etinilestradiol se metaboliza por hidroxilación aromática, sin embargo se produce una serie de derivados hidroxilados y metilados, que están presentes en forma libre o como metabolitos conjugados con glucurónido o sulfato. Se determinó una tasa de aclaramiento metabólico de alrededor de 2,3-7 ml/min/kg.

##### *Eliminación*

Los niveles plasmáticos de etinilestradiol disminuyen en dos fases caracterizadas por semividas de 1 hora y de 10-20 horas. El fármaco inalterado no se excreta. Los metabolitos de etinilestradiol se excretan en orina y bilis en una proporción de 4:6. La semivida de los metabolitos es de aproximadamente 1 día.

##### *Condiciones de estado estacionario*

El estado de equilibrio se alcanza en la segunda mitad de un ciclo de tratamiento cuando el nivel sérico es el doble que el alcanzado con una dosis única.

### Dienogest

#### *Absorción*

Dienogest administrado por vía oral es absorbido rápida y casi completamente. Tras la administración de Donabel, los niveles plasmáticos máximos de aproximadamente 51 pg/ml se alcanzan al cabo de 2,5 horas. Su biodisponibilidad absoluta cuando se administra conjuntamente con etinilestradiol es de aproximadamente 96%.

#### *Distribución*

Dienogest se une a la albúmina sérica, y no se une a SHBG o a la globulina transportadora de corticoides (CBG). La fracción de dienogest libre en plasma es de alrededor del 10%, mientras que el 90% está unido de forma no específica a la albúmina. Dienogest tiene un volumen de distribución aparente de alrededor de 37-45 l.

#### *Biotransformación*

Dienogest se metaboliza principalmente por hidroxilación, pero también la conjugación juega un papel importante para crear metabolitos endocrinológicamente inactivos. Esos metabolitos se eliminan rápidamente del plasma, no detectándose cantidades significativas de los mismos en el plasma humano además del dienogest inalterado. El aclaramiento total (Cl/F) tras la administración de una dosis única es de 3,6 l/hora.

#### *Eliminación*

Dienogest tiene una semivida de 8,5-10,8 horas. Solo cantidades insignificantes de dienogest se eliminan inalteradas por vía renal. Los metabolitos de dienogest se excretan en orina y bilis en una proporción de 3:1. La semivida de eliminación de los metabolitos es de 14,4 horas.

#### *Condiciones de estado estacionario*

La farmacocinética de dienogest no se ve influenciada por los niveles plasmáticos de SHBG. Cuando se administra a diario, los niveles plasmáticos de dienogest se acumulan según un factor de aproximadamente 1,5 y el estado estacionario se alcanza después de 4 días de tratamiento.

## **5.3. Datos preclínicos sobre seguridad**

No existen datos preclínicos de toxicidad obtenidos a través de los estudios convencionales que demuestren que la administración repetida del medicamento podría ser un factor de riesgo para la genotoxicidad y carcinogenicidad, aparte de los hechos generalmente relacionados con el uso de anticonceptivos orales combinados que se han mencionado anteriormente.

No debe olvidarse que las hormonas sexuales pueden favorecer el crecimiento de tejidos y tumores hormono-dependientes.

## **6. DATOS FARMACÉUTICOS**

### **6.1. Lista de excipientes**

#### Núcleo del comprimido

Monohidrato de lactosa

Estearato de magnesio

Almidón de maíz

Povidona 30

Talco

#### Recubrimiento

Opaglos 2 clear, que contiene:

Carmelosa sódica  
Glucosa  
Maltodextrina  
Citrato de sodio dihidrato  
Lecitina de soja

## **6.2. Incompatibilidades**

No procede.

## **6.3. Periodo de validez**

3 años.

## **6.4. Precauciones especiales de conservación**

No requiere condiciones especiales de conservación.

## **6.5. Naturaleza y contenido del envase**

Blísteres de PVC/PVDC/aluminio, tamaños de envase: 21, 3 x 21, 6 x 21 y 13 x 21 comprimidos recubiertos con película.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

## **6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones**

Ninguna especial.

## **7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Laboratorios Effik S.A.  
C/ San Rafael 3  
28108 Alcobendas, Madrid  
España

## **8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

71.833

## **9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/ RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN**

Fecha de la primera autorización: 21/enero/2010

Fecha de la última renovación:

## **10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO**

Enero 2023

La información detallada y actualizada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) <http://www.aemps.gob.es>.